Product Information Leaflet for Cefazolin Labatec® 1 g and 2 g, Powder for solution forinjection / infusion

French Version

Céfazoline Labatec® i.v., i.m.

Composition

Principe actif: cefazolinum (ut cefazolinum natricum).

Excipients: aucun.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Praeparatio sicca: flacon perforable pour injection de 1 g, flacon perfusable pour perfusion de 2 g.
La teneur en sodium est de 48,3 mg/g de céfazoline sodique.
La solution reconstituée avec de l'eau pour préparations injectables a un pH de 4–6.

Indications/Possibilités d'emploi

Céfazoline Labatec est indiqué dans le traitement des infections suivantes, dans le cas de germes sensibles à la céfazoline:

Infections bronchopulmonaires dues à S. pneumoniae, Klebsiella, H. influenzae, Staphylococcus aureus (y compris les souches productrices de pénicillinase), streptocoques β-hémolytiques du groupe A.

Infections génitales et urinaires dues à Escherichia coli, P. mirabilis, Klebsiella.

Infections des voies biliaires dues à E. coli, diverses souches de streptocoques, P. mirabilis, Klebsiella, et S. aureus.

Infections de la peau et du tissu mou dues à S. aureus (y compris les souches productrices de pénicillinase), streptocoques β-hémolytiques du groupe A et autres souches de streptocoques.

Infections osseuses et articulaires dues à S. aureus.

Septicémie due à S. pneumoniae, S. aureus (souches pénicillino-sensibles et pénicillino-résistantes), P. mirabilis, E. coli et Klebsiella sp.

Endocardite due à S. aureus (souches pénicillino-sensibles et pénicillino-résistantes) et aux streptocoques β-hémolytiques du groupe A.

Prophylaxie péri-opératoire: l'administration prophylactique de Céfazoline Labatec avant, pendant et après une intervention chirurgicale peut diminuer le risque d'infection postopératoire.

Les staphylocoques méticillinorésistants sont toujours résistants à la céfazoline.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Adultes

Infections légères: 750 mg à 2 g par jour, fractionnés en 3–4 doses.

Pneumonie lobaire: 1 g par jour, fractionné en 2 doses.

Infections dues à des coques Gram-positifs sensibles: 750 mg à 1,5 g par jour, fractionnés en 3 doses.

Infections urinaires aiguës non compliquées: 2 g par jour, fractionnés en 2 doses.

Infections modérément graves à graves: 1,5 à 4 g par jour, fractionnés en 3 ou 4 doses.

Infections menaçant le pronostic vital (endocardite, septicémie, etc.): 4–6 g par jour, fractionnés en 4 doses. Dans de rares cas, des doses allant jusqu'à 12 g par jour ont été administrées.

Prophylaxie péri-opératoire d'infections lors d'interventions menacées par une contamination : 1 g i.v. ou i.m. 30–60 min avant l'intervention et 0,5 à 1 g i.v. ou i.m. toutes les 6 à 8 heures pendant les 24 heures qui suivent l'opération.
Pour les interventions de longue durée (2 heures ou plus): de nouveau 0,5 à 1 g i.v. ou i.m. pendant l'opération.
Il est impératif d'administrer la dose préopératoire suffisamment tôt (30–60 min avant l'intervention) pour permettre à l'antibiotique d'atteindre des taux sériques et tissulaires adéquats au moment de l'opération; en cas de risque d'infection accru, Céfazoline Labatec sera en outre administré durant l'opération à des intervalles appropriés afin de maintenir des taux sériques adéquats d'antibiotique.

Enfants

Infections légères à modérément graves: 25–50 mg/kg/jour répartis sur 3–4 doses. En cas d'infections graves, la dose journalière peut être augmentée à 100 mg/kg/jour.
Etant donné qu'il n'est pas encore possible de se prononcer avec certitude sur l'innocuité de Céfazoline Labatec chez *les prématurés et les nourrissons de moins de 30 jours*, il est déconseillé d'utiliser ce médicament chez ces patients.

Posologies spéciales

En cas d'*insuffisance rénale*, administrer une dose d'attaque appropriée (0,5–1 g céfazoline). La posologie d'entretien sera fonction du degré d'insuffisance rénale, de la gravité de l'infection et de la sensibilité du germe pathogène.

Degré d'insuffisance rénale

Clairance de la créatinine	Créatinine sérique	Posologie d'entretien
>55 mL/min	<1,5 mg%	dose normale
35–54 mL/min	1,6–3 mg%	dose normale, intervalle libre d'au moins 8 heures
11–34 mL/min	3,1–4,5 mg%	la moitié de la dose, intervalle libre de 12 heures
<10 mL/min	>4,6 mg%	la moitié de la dose, intervalle libre de 18–24 heures

Enfants

Chez l'enfant atteint d'une insuffisance rénale légère à modérément grave (Clairance de la créatinine: 70–40 mL/min), une dose correspondant à 60% de la posologie journalière usuelle est généralement suffisante; la moitié de cette dose sera administrée toutes les 12 heures.

Chez l'enfant atteint d'une insuffisance rénale modérément grave (Clairance de la créatinine: 40–20 mL/min), une dose correspondant à 25% de la posologie journalière usuelle est généralement suffisante; la moitié de cette dose sera administrée toutes les 12 heures.

Chez l'enfant atteint d'une insuffisance rénale grave (Clairance de la créatinine: 20–5 mL/min), une dose correspondant à 10% de la posologie journalière usuelle devrait être suffisante; cette dose sera administrée en une seule fois toutes les 24 heures.

Toutes ces doses d'entretien s'entendent après administration d'une dose d'attaque.

Préparation et mode d'administration

Céfazoline Labatec peut être injecté par voie intramusculaire ou intraveineuse. L'injection doit se faire dans un grand muscle. La posologie journalière est la même pour les deux voies d'administration. Préparation: voir «Remarques concernant la manipulation».

Contre-indications

Hypersensibilité aux céphalosporines.

En cas d'hypersensibilité à la pénicilline, une allergie croisée est possible.

Pour l'administration de Céfazoline Labatec aux enfants en bas âge, il est déconseillé d'utiliser une solution de lidocaïne comme solvant.

Mises en garde et précautions

Le risque de réactions allergiques nécessite une anamnèse approfondie. Il est recommandé de tester la sensibilité du patient par intradermoréaction avant d'instaurer le traitement. Il faut aussi être prêt à appliquer des mesures d'urgence en cas de choc.

La survenue de toute réaction allergique impose l'arrêt immédiat de Céfazoline Labatec et l'instauration d'un traitement adéquat! En cas de réaction d'hypersensibilité aiguë et violente, administrer de l'adrénaline, un antihistaminique ou un corticostéroïde.

La prudence est de rigueur chez les patients atteints d'asthme bronchique, d'urticaire ou d'éruptions cutanées.

Il faut éventuellement tenir compte de la teneur en sodium de Céfazoline Labatec lorsqu'on l'administre à des hypertendus ou des insuffisants cardiaques.

La survenue de diarrhées sévères et opiniâtres devrait faire penser à une colite pseudomembraneuse susceptible de menacer le pronostic vital. Un tel cas exigerait l'arrêt immédiat de Céfazoline Labatec et l'instauration d'un traitement approprié (p.ex. 250 mg de vancomycine orale 4×/jour). Les inhibiteurs du péristaltisme sont contre-indiqués.

Les antibiotiques devraient être administrés avec prudence en cas d'antécédents de maladies gastro-intestinales, notamment de colite.

Les traitements au long cours peuvent favoriser la prolifération de germes non sensibles à Céfazoline Labatec. Il est donc impératif de suivre le patient de près. La survenue d'une surinfection en cours de traitement nécessite des mesures appropriées.

En cas d'oligurie liée à une insuffisance rénale, il y a lieu de réduire la dose journalière (cf. «Posologie/Mode d'emploi, Posologies spéciales»).

Dans de rares cas (≥0,01%–<0,1%), Céfazoline Labatec peut provoquer des anomalies de la coagulation plasmatique. C'est pourquoi il faut régulièrement contrôler le temps de Quick chez les patients souffrant de maladies susceptibles de provoquer des hémorragies (par exemple ulcères gastriques et intestinaux) ou atteints de troubles de la coagulation (aussi bien congénitaux, par exemple hémophilie, qu'acquis par exemple en cas de nutrition parentérale, de malnutrition, de perturbation de la fonction hépatique ou rénale ou de thrombopénie ou d'origine médicamenteuse par exemple traitement par l'héparine ou des anticoagulants oraux). Le cas échéant, un apport substitutif de vitamine K (10 mg par semaine) est possible.

Etant donné qu'on ne peut pas encore se prononcer avec certitude sur l'innocuité de Céfazoline Labatec *chez les prématurés et les nourrissons de moins d'un mois*, son utilisation chez de tels patients est déconseillée.

Interactions

Lors de l'administration simultanée de probénécide, les taux sanguins de céphalosporine peuvent être plus élevés et se maintenir plus longtemps. Les bactériostatiques peuvent interférer avec l'effet bactéricide des céphalosporines.

L'association d'une céphalosporine à un antibiotique de la famille des aminosides ou à un diurétique de l'anse (p.ex. furosémide, acide étacrynique) peut augmenter la fréquence des insuffisances rénales aiguës.

Un traitement simultané avec des médicaments néphrotoxiques (aminoglycosides, colistine, polymyxine B ou vancomycine) està éviter.

Grossesse/Allaitement

Particulièrement dans les premiers trois mois, Céfazoline Labatec ne doit être administré qu'après évaluation sérieuse du rapport risque-bénéfice, car on n'a pas d'expérience suffisante et on sait que la céfazoline traverse la barrière placentaire.

La céfazoline passe en petite quantité dans le lait maternel et peut induire chez les nourrissons des diarrhées et favoriser la

colonisation par des blastomycètes. C'est pourquoi, il ne faut pas allaiter durant un traitement à Céfazoline Labatec.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

En raison d'effets indésirables possibles comme des vertiges, Céfazoline Labatec peut influencer l'aptitude à la conduite et à l'utilisation de machines.

Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique

Occasionnel (≥0,1%, <1%):

Thrombopénie, neutropénie, leucopénie, éosinophilie. Ces anomalies sont réversibles.

On a aussi observé une agranulocytose et une anémie hémolytique sous traitement par des céphalosporines.

Rare (≥0,01%, <0,1%):

Perturbations de la coagulation plasmatique et hémorragies chez les patients ayant des facteurs de risque conduisant à une carence en vitamine K ou affectant d'autres mécanismes de la coagulation et chez les patients souffrant de maladies qui peuvent provoquer ou aggraver des hémorragies.

Thrombocytémie, anémie aplasique, pancytopénie.

Affections du système immunitaire

Fréquent (≥1%, <10%):

Réactions cutanées allergiques telles qu'exanthèmes, urticaire et prurit, éruptions cutanées maculopapuleuses ou morbilliformes et prurit vulvaire.

Occasionnel (≥0,1%, <1%):

Oedème de Quincke, fièvre médicamenteuse.

Très rare (<0,01%):

Choc anaphylactique, syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, dermatite exfoliative.

Affections du système nerveux

Des maux de tête, des sensations de vertige, des paresthésies, des états d'excitation nerveuse centrale, des myoclonies et des convulsions sont possibles, surtout en cas de surdosage ou après l'administration d'une dose non ajustée en cas d'insuffisance rénale.

Affections gastro-intestinales

Fréquent (≥1%, <10%):

Diarrhée, nausées, vomissements, anorexie, météorisme, douleurs abdominales. Ces troubles sont généralement légers et disparaissent pendant ou après le traitement.

En cas de diarrhée sévère ou persistante, il faut envisager l'éventualité d'une entérocolite pseudomembraneuse qui exige l'arrêt du traitement et l'instauration immédiate d'un traitement approprié. Les médicaments qui inhibent le péristaltisme sont contre- indiqués.

Affections hépatobiliaires

Occasionnel (≥0,1%, <1%):

Légère augmentation temporaire des taux de SGOT, SGPT et phosphatase alcaline, augmentation des taux sériques de bilirubine et de LDH.

Très rare (<0,01%):

Hépatite réversible, ictère cholestatique.

Affections du rein et des voies urinaires

Rare (≥0,01%, <0,1%):

Une néphrite interstitielle et d'autres néphropathies ont été observées, généralement chez des patients gravement malades et recevant plusieurs médicaments.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent (≥1%, <10%):

Douleurs au site d'injection, essentiellement après injection intramusculaire.

Occasionnel (≥0,1%, <1%):

Phlébite ou thrombophlébite après administration intraveineuse.

Les effets indésirables suivants ont aussi été observés: Test de Coombs direct ou indirect positif, insomnie, muguet buccal, augmentation temporaire de l'azotémie sans altération de la fonction rénale cliniquement décelable, prurit génital ou anal, candidose génitale et vaginite.

Surdosage

Douleur, réaction inflammatoire et phlébite au site d'injection. A très fortes doses, les céphalosporines parentérales peuvent causer des vertiges, des paresthésies et des céphalées. Certaines céphalosporines peuvent provoquer des convulsions, en particulier chez les patients souffrant d'une affection rénale.

Résultats de laboratoires: augmentation de la créatine, de l'azotémie, des enzymes hépatiques et de la bilirubine, positivation du test de Coombs, hyperplaquettose, thrombopénie, éosinophilie, leucopénie et allongement du temps de prothrombine.

La survenue de convulsions nécessite l'arrêt immédiat de la médication. L'administration d'un anticonvulsivant peut être indiquée. Il est impératif de surveiller attentivement les fonctions vitales, les valeurs sanguines, les électrolytes sériques, etc.

En cas de surdosage extrême et d'insuffisance des autres traitements, une combinaison d'hémodialyse et d'hémoperfusion peut s'avérer judicieuse, en particulier chez les patients souffrant de troubles rénaux. Toutefois, l'efficacité de ce procédé n'est pas documentée.

Propriétés/Effets

Code ATC: J01DB04

L'action bactéricide des céphalosporines s'exerce par inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire.

Lors de l'étude de la sensibilité à l'aide de disques chargés de 30 µg de céfazoline (méthode de Bauer-Kirby), les souches sont considérées comme «sensibles» quand le diamètre d'inhibition est supérieur ou égal à 18 mm, comme «modérément sensibles» quand il se situe entre 15 et 17 mm et comme «résistantes» quand il est égal ou inférieur à 14 mm.

Céfazoline Labatec s'est montré actif, in vitro, sur les germes suivants

Germes	Fourchette des concentrations efficaces µg/mL CMI 50–CMI 90
Germes habituellement sensibles	
Staphylococcus aureus (y compris les souches productrices de pénicillinase)	0,5 – 4
Staphylococcus epidermidis (Les staphylocoques méticillino-résitants sont toujours résistants à la céfazoline)	0,39 – 1,56
Streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A et autres souches de streptocoques (de nombreuses souches d'entérocoques sont résistantes)	0,1 – 0,8
Streptococcus pneumoniae	2 – 4
Germes inconstamment sensibles	
Escherichia coli	2 – 32
Klebsiella sp.	4 – 32 - >100
Proteus mirabilis	4 – 16
Haemophilus influenzae	1,6 – 25
Enterobacter aerogenes	0,8 – >25
Germes résistants Les staphylocoques méticillinorésistants sont toujours résistants à la céfazoline. Bacteroides fragilis, Citrobacter et Listeria sont aussi résistants à la céfazoline.	

La plupart des souches indole-positives de Proteus (P. vulgaris), les entérocoques, Enterobacter cloacae, Morganella morganii et Providencia rettgeri sont résistantes. Serratia, Pseudomonas et Acinetobacter calcoaceticus (anciennement Mima et Herella sp.) sont presque toujours résistantes à la céfazoline.

Résistance/Résistance croisée

La résistance des bactéries aux céphalosporines peut être naturelle ou acquise. La production de bêtalactamases en est le mécanisme le plus fréquent. Des résistances bactériennes secondaires ne se forment en général que lentement (mécanisme à plusieurs étapes).

Synergisme

L'association de pénicillines ou d'un antibiotique aminoglycosidique peut avoir un effet additif ou synergique.

Pharmacocinétique

Distribution

Concentrations sériques (µg/mL) après injection i.m.

Dose	après 0,5 h	après 1 h	après 2 h	après 4 h	après 6 h	après 8 h
250 mg	15,5	17,0	13,0	5,1	2,5	
500 mg	36,2	36,8	37,9	15,5	6,3	3,0
1 g *	60,1	63,8	54,3	29,3	13,2	7,1

* Moyenne de 2 essais

L'administration de céfazoline à des volontaires sains en perfusion intraveineuse continue à la dose de 3,5 mg/kg pendant 1 heure (soit environ 250 mg) puis de 1,5 mg/kg pendant 2 heures (soit environ 100 mg) a permis d'obtenir des taux sériques équilibrés d'environ 28 µg/mL au cours de la troisième heure.

Administrée par voie intraveineuse, la céfazoline a une demi-vie d'environ 1,4 heures.

Concentrations sériques (µg/mL) après injection i.v. d'une dose de 1 g

après 5 min	après 15 min	après 30 min	après 1 h	après 2 h	après 4 h
188,4	135,8	106,8	73,7	45,6	16,5

En l'absence d'obstruction des voies biliaires, les concentrations de céfazoline dans le tissu de la vésicule et dans la bile sont nettement supérieures aux taux sériques. En revanche, lorsqu'il y a obstruction, la concentration de l'antibiotique dans la bile est alors considérablement plus basse que dans le sérum.

La céfazoline ne passe pas dans les méninges non enflammés! Après administration i.m de 1000 mg de céfazoline, aucune trace de céfazoline n'a été retrouvée dans le LCR 1 et 2 heures après l'injection. La céfazoline franchit la synoviale enflammée et atteint dans la cavité articulaire une concentration comparable au taux sérique.

La céfazoline traverse la barrière placentaire et passe dans le sang du cordon et le liquide amniotique. Dans le lait maternel, les concentrations de céfazoline sont très faibles.

Le volume de distribution est de 10 l/1,73 m².

Le taux de liaison aux protéines plasmatiques est de 74%.

Elimination

La céfazoline est éliminée dans le rein sous forme inchangée, essentiellement par filtration glomérulaire et à un moindre degré par sécrétion tubulaire. Après injection intramusculaire de 500 mg, on retrouve au bout de six heures 56–89% de la dose administrée; ces chiffres sont de 80 à presque 100% au bout de 24 heures. Après injection i.m. de 500 mg et de 1 g, les pics urinaires de céfazoline dépassent respectivement 1000 et 4000 µg/ml.

Cinétique pour certains groupes de patients

Chez les patients soumis à une dialyse péritonéale (2 l/h), l'instillation d'une solution de 50 mg/l et de 150 mg/l pendant 24 heures a permis d'obtenir respectivement des taux sériques moyens de 10 et 30 µg/mL et des pics moyens de 29 µg/mL (3 patients) et 72 µg/mL (6 patients). L'administration intrapéritonéale de céfazoline est généralement bien tolérée.

Données précliniques

Potentiel mutagène et potentiel à provoquer des tumeurs

Il n'existe pour la céfazoline ni études de mutagénicité, ni études chez l'animal sur sa capacité éventuelle à provoquer des tumeurs. Il n'est par conséquent pas possible de se prononcer sur son potentiel mutagène ni sur sa capacité éventuelle à provoquer des tumeurs.

Toxicité de reproduction

Lors d'essai chez l'animal, la céfazoline n'a montré aucun effet tératogène. On n'a aucune expérience jusqu'ici de son emploi chez l'homme. La céfazoline traverse la barrière placentaire et passe en petite quantité dans le lait maternel.

Remarques particulières

Incompatibilités

Les mélanges extemporannés avec d'autres antibiotiques (y c. aminoglycosides) sont déconseillés. Céfazoline Labatec ne doit être mélangé qu'avec les médicaments mentionnés sous «Remarques concernant la manipulation».

Influence sur les méthodes de diagnostic

Il peut se produire des réactions faussement positives lors de la recherche du glucose dans les urines avec le réactif de Benedict, la solution de Fehling ou les comprimés Clinitest, mais non lorsqu'on utilise des bandelettes réactives Clinistix.

Le test de Coombs peut être faussement positif; cela peut également se produire chez les nouveau-nés dont la mère a été traitée par une céphalosporine avant l'accouchement.

Interférence avec la réaction de Jaffé.

Conservation

Ne pas utiliser le produit au-delà de la date imprimée sur le récipient avec la mention «EXP».

Remarques concernant le stockage

Stocker à température ambiante (15–25 °C) et à l'abri de la lumière.

Pour la stabilité de la substance sèche dissoute et des solutions diluées pour perfusions, voir «Remarques concernant la manipulation» (stabilité de Céfazoline Labatec reconstitué et des solutions pour perfusions préparées à partir de celui-ci).

Remarques concernant la manipulation

Administration intramusculaire

Dissoudre la substance sèche dans de l'eau pour préparations injectables (2,5 mL/1 g). Bien agiter jusqu'à dissolution complète.

Si la solution est conservée dans le réfrigérateur (2–8 °C) des cristaux peuvent se former. Cependant ils se dissolvent totalement lorsque la solution revient à température ambiante.

Pour l'administration i.m., une solution de lidocaïne peut également être utilisée comme solvant (ne pas administrer par voie intraveineuse!).

La préparation contenant de la lidocaïne devrait être injectée lentement: vérifier au préalable, par une brève aspiration, que l'aiguille n'a pas touché de vaisseau sanguin.

Administration intraveineuse

Perfusion i.v. intermittente

La substance sèche doit être dissoute dans de l'eau pour préparations injectables (2,5 mL/1 g). Bien agiter jusqu'à dissolution complète. Si la solution est conservée dans le réfrigérateur (2–8 °C), il peut y avoir formation de cristaux, qui se dissolvent toutefois totalement lorsque l'on chauffe la solution.

Diluer Céfazoline Labatec ainsi reconstitué dans l'une des solutions i.v. suivantes (50–100 mL): solution physiologique salée, solution glucosée à 5 ou 10%, solution de Ringer-lactate glucosée à 5%, solution physiologique salée glucosée à 5% (ou solution chlorurée sodique à 0,45% ou 0,2% et glucosée à 5%), solution de Ringer-lactate, eau pour préparations injectables à 5 ou 10% de sucre inverti, solution de Ringer.

Injection intraveineuse

Dissoudre 1 g de Céfazoline Labatec dans au moins 10 mL d'eau pour préparations injectables puis injecter lentement, pendant 3–5 minutes (en aucun cas en moins de 3 minutes), soit directement dans une veine soit dans la tubulure d'une perfusion en cours avec une solution citée ci-dessus.

Stabilité de Céfazoline Labatec reconstitué et des solutions pour perfusions préparées à partir de celui-ci

Les solutions doivent être administrées immédiatement après leur préparation. N'utiliser que des solutions claires.

Si la solution préparée n'est pas utilisée tout de suite, elle peut se conserver comme suit:

Céfazoline Labatec dissous dans de l'eau pour préparations injectables reste stable pendant 12 heures à température ambiante (15–25 °C) et pendant 24 heures au réfrigérateur (2–8 °C).

Solutions pour perfusions: Conservé à température ambiante, Céfazoline Labatec reconstitué devrait être utilisé dans les 12 heures qui suivent sa dilution dans l'une des solutions suivantes: solution glucosée à 10%, solution de Ringer-lactate glucosée à 5%, solution glucosée à 5% et chlorurée sodique à 0,9% (ou solution glucosée à 5% et chlorurée sodique à 0,45% ou 0,2%), solution de Ringer-lactate, eau pour préparations injectables à 5 ou 10% de sucre inverti, solution de Ringer. Ces préparations restent stables pendant 24 heures au réfrigérateur (ne pas congeler Céfazoline Labatec dilué dans les solutions susmentionnées).

Numéro d'autorisation

60009 (Swissmedic).

Présentation

Céfazoline Labatec 1g i.v., i.m. substance sèche: flacons perforables pour injection (10 mL) 1,10 [A].

Céfazoline Labatec 2g i.v. substance sèche: flacons perfusables pour perfusion (100 mL) 1,10 [A].

Titulaire de l'autorisation

Labatec Pharma SA, 1217 Meyrin (Genève).

Mise à jour de l'information

Septembre 2009.